

ENCEFALITIS GRANULOMATOSA AMIBIANA EN PACIENTE INMUNOCOMPETENTE

Roberto Matos, Jenny Ruiz, Leonardo Casanova, Gustavo González.

Residentes del Servicio de Neurocirugía “Dr. Gerardo Caycedo”, Hospital Central Universitario
“Dr. Antonio María Pineda”. Barquisimeto. Estado Lara. Venezuela. E-mail: roberto_omer@hotmail.com

RESUMEN

La encefalitis amibiana granulomatosa es una entidad clínica infrecuente, generalmente presente en personas inmunocomprometidas, donde los pocos casos reportados en la literatura se deben a infecciones por amebas de vida libre presentes en todo el mundo, destacándose como agentes más comunes, la *Acanthamoeba* sp. y *Balamuthia mandrillaris*. Se caracteriza por un curso clínico insidioso, que puede ser prolongado, pero igualmente fatal. La clínica corresponde a la de lesiones ocupantes de espacio intracerebrales, con convulsiones y déficits focales como hemiparesia y lesiones de pares craneales. Alteraciones del sensorio, cefalea y rigidez de nuca son igualmente comunes, sin embargo, la fiebre suele ser esporádica y de bajo grado. En ocasiones se presentan cuadros de neumonitis, insuficiencia renal o hepática y sepsis. En esta oportunidad, se reporta un caso de paciente masculino inmunocompetente, de 44 años, procedente de medio rural, quien refiere enfermedad actual de 8 meses, caracterizada por cefalea, holocraneana de fuerte intensidad, asociado a disminución de la fuerza muscular de hemicuerpo derecho, asociado a hemihipoestesia derecha, por lo cual se realiza estudio imagenológico, donde se evidencia lesión heterogénea, parieto-occipital izquierda, de aproximadamente 4cm de diámetro, con edema de sustancia blanca que condiciona efecto de masa importante, por lo cual se decide resolución quirúrgica de la lesión, donde se logra exéresis total de la lesión, con posterior estudio anatomopatológico, que reporta presencia de amebas de vida libre. En nuestro medio se describen pocos casos de encefalitis granulomatosa amibiana, por lo cual se realiza reporte del caso clínico y revisión de la literatura.

Palabras Clave: Encefalitis granulomatosa amibiana, paciente inmunocompetente, amibas de vida libre.

GRANULOMATOUS AMEBIC ENCEPHALITIS IN AN INMUNOCOMPETENT PATIENT**ABSTRACT**

Granulomatous amebic encephalitis is an infrequent clinical entity, generally present in immunocompromised patients, where the few cases reported in the literature happen because of infections by free-living amoebas, present in the whole world, standing out as the most common agents, the *Acanthamoeba* sp. and *Balamuthia mandrillaris*. It is characterized by an insidious clinical course, which can be prolonged, but equally fatal. The symptoms correspond to those of intracerebral space occupying lesions, with seizures and focal deficits such as hemiparesias and cranial nerves lesions. Awareness alterations, headaches and hindhead rigidity are equally common, however, fever is usually low grade and sporadic. Sepsis, renal or hepatic insufficiency and neumonitis can occasionally be present. In this opportunity, a case of a 44 years, immunocompetent male is presented, which comes from a rural environment, who refers current disease of about 8 months of evolution, characterized for whole head headache of strong intensity, associated to reduction of muscle strength of the right hemibody and right hemihypoesthesia, image studies were performed, showing evidence of a left parieto-occipital heterogeneous lesion, of about 4 cms of diameter, with white matter edema that causes important mass effect; surgical resection was decided, achieving complete resection of the lesion with posterior anatomopathology study, which reports presence of free-living amoebas. In our environment, few cases of granulomatous amebic encephalitis are described, so we present the case and literature review.

Key Word: Granulomatous amebic encephalitis, immunocompetent patient, free-living amoebas.

Recibido: 14/04/2016. Aprobado: 09/05/2016

INTRODUCCIÓN

El hombre suele enfrentarse a infecciones por amebas desnudas de vida estrictamente parasitaria, que presentan un importante espectro clínico ante los diferentes sistemas que pueden afectar, según su distribución y/o diseminación en el huésped, pudiendo incluso llegar a presentarse como lesiones tipo abscesos en el sistema nervioso central, con evolución que tiende a la fatalidad, donde entran en juego diferentes aspectos como la inmunidad, nutrición y condiciones en general del individuo afectado⁽¹⁻³⁾.

Además de las amibas de vida parasitaria, existen protozoos similares, conocidos como amibas de vida libre (AVL), con distribución cosmopolita en medios húmedos como el suelo, aguas dulces o de mar (razón por la cual muchos de los casos

que se han reportado están en relación a antecedentes de inmersión en ríos, estanques o piscinas), e incluso el aire (medio que utilizan como agente de dispersión), las cuales hasta la primera mitad del siglo XX eran consideradas no patógenas, con características de ubicuidad por su amplia distribución en la naturaleza^(2,4-8). Desde entonces, se han sistematizado muy bien los principales cuadros anatómo-clínicos producidos por amebas de vida libre, a saber: encefalitis granulomatosa amibiana, meningoencefalitis amibiana primaria, y la queratitis acantoamibiana⁽⁸⁾.

A pesar que actualmente, de forma retrospectiva, se han identificado casos de infecciones por AVL desde 1909⁽⁹⁾, no fue sino hasta 1958 cuando Culbertson demostró el potencial patógeno de la *Acanthamoeba* tras inocularla para inducir

encefalitis en ratones⁽⁶⁾; y fue en 1965, cuando Fowler y Carter reportaron el primer caso de meningoencefalitis amibiana primaria en Australia causada por amibas del género *Naegleria*, que habían clasificado primeramente como *Acanthamoeba*⁽¹⁰⁾. Desde entonces se han reportado variedad de infecciones del SNC por AVL a nivel mundial, con 156 casos aproximadamente de encefalitis granulomatosa amibiana y 200 casos de meningoencefalitis amibiana primaria (4 de los cuales son reportes venezolanos) para 2006^(4,6).

Sin embargo, se considera que la infección del sistema nervioso central producida por amebas de vida libre continúa siendo un evento poco frecuente a nivel mundial, que condiciona un desafío para los médicos tratantes en lo que respecta a su prevención, diagnóstico y manejo, por lo que verdaderamente son entidades dignas de estudio por la gravedad que su padecimiento representa al individuo afectado.

PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Previo consentimiento informado, con autorización del uso de los datos clínicos con preservación de identidad por parte del paciente en cuestión, se presenta el caso de masculino de 44 años de edad, procedente de medio rural, con 8 meses de evolución de enfermedad caracterizada por cefalea holocraneana, insidiosa, de moderada a fuerte intensidad, sin irradiación, que mejora con analgésicos orales (ibuprofeno) y agrava en las mañanas, asociada a disminución de la fuerza muscular de hemicuerpo derecho y hemihipoestesia derecha, de evolución progresiva, que acude con dicha clínica a consulta externa por el Servicio de Neurocirugía “Dr. Gerardo Caycedo” del Hospital Central Universitario “Dr. Antonio María Pineda” en 2013, por lo cual se realiza estudio imagenológico tipo Tomografía Axial Computarizada de cráneo simple (Fig.1), donde se aprecia imagen heterogénea predominantemente hiperdensa parieto-occipital izquierda, con imagen digitiforme perilesional hipodensa sugestiva de edema cerebral, ameritando realización de Resonancia Magnética cerebral con contraste, donde se evidencia lesión única heterogénea hiperintensa en la periferia e hipointensa en el centro, parieto-occipital izquierda, de aproximadamente 4cm de diámetro, que capta contraste a manera de realce periférico, con edema de sustancia blanca que condiciona efecto de masa importante. La anamnesis descarta antecedentes patológicos tipo Diabetes Mellitus, HTA, antecedentes neoplásicos y tabaquismo. A través de paraclínicos se descarta infección por VIH, y se corrobora ausencia de otras causas de inmunodeficiencia, lo cual aunado a un buen estado nutricional, permite catalogar al paciente como inmunocompetente.

En vista de la clínica atribuible al efecto de masa del edema y la lesión ocupante de espacio cerebral evidenciados como hallazgo imagenológico, se decide llevar al paciente a mesa operatoria donde se evidencia lesión de aspecto heterogéneo con zonas duras y otras friables, que se deja aspirar

parcialmente, efectuándose exéresis total de la misma, pasando el paciente en el postoperatorio inmediato a la Unidad de Cuidados Intensivos, con extubación satisfactoria a las 48 horas.

El estudio histopatológico permitió evidenciar lesión de características granulomatosas con focos necróticos en la muestra en hematoxilina-eosina, evidenciando posteriormente con tinción PAS, presencia de quistes amibianos con pared teñida de rojo y escasos trofozoitos con aparente nucléolo único, por lo que el Médico Patólogo remite como diagnóstico, encefalitis granulomatosa amibiana por *Acanthamoeba* sp. como presunción etiológica, y en vista de dicho hallazgo, el paciente se remite al Servicio de Infectología, quienes sugieren esquema múltiple de tratamiento con fluconazol, sulfonamidas y macrólidos de forma ambulatoria; presentó evolución satisfactoria desde el punto de vista clínico y egresa de la institución con franca mejoría clínica.

DISCUSIÓN

Durante mucho tiempo se consideró al género *Entamoeba* como las únicas amibas patógenas para los seres humanos, no obstante, cada vez son más frecuentes los hallazgos y descripciones de infecciones por AVL, que suelen ser fatales en la mayoría de los casos, y representan un importante elemento a considerar dentro de la patología clínica, por capacidad de ocasionar enfermedades en presencia o ausencia de condiciones necesarias para infecciones gérmenes oportunistas^(6,11,12), su amplia distribución en prácticamente toda la biosfera, la alta virulencia que han demostrado, el difícil diagnóstico e identificación específica por la compleja taxonomía que les atañe, que sigue siendo modificada por los nuevos hallazgos sobre estos protozoos, y la falta de establecimiento de un tratamiento adecuado y oportuno.^(7,13)

Dentro de las lesiones que pueden ocasionar, la encefalitis granulomatosa amibiana corresponde a una encefalitis necrosante y hemorrágica aguda, subaguda o crónica, multifocal con angitis necrótica, infiltrado por macrófagos y células gigantes multinucleadas, con presencia de trofozoitos y quistes característicos de especies del género *Acanthamoeba* y *B. mandrillaris*⁽⁴⁾; afectando habitualmente, a pacientes debilitados, desnutridos o con inmunocompromiso instaurado, y niños pequeños, siendo este antecedente determinante en las infecciones por *Acanthamoeba* sp., no así en los casos producidos por *B. mandrillaris* (la cual además no ha sido aislada libremente como el resto de las AVL), ya que esta puede manifestarse en pacientes inmunocompetentes⁽¹⁴⁾.

A pesar de su denominación, el componente granulomatoso suele ser irrelevante o estar ausente; cuando es importante, denota inmunocompetencia. La puerta de entrada es el tracto respiratorio o la piel, desde donde a través de diseminación por vía hematogénica, o progresión local siguiendo vías nerviosas (nervio y tracto olfatorio como más frecuente), las amibas llegan al Sistema Nervioso Central. Sólo dos casos de

encefalitis atribuidos al género *Vahlkampfia* han sido diagnosticados en base a su apariencia morfológica en los tejidos; muy pocos casos han sido imputados genuinamente a especies del género *Hartmanella*; y un caso ha sido atribuido a *Sappidea diploidea*^(4,14,15)

Las manifestaciones clínicas son variables pero suele presentarse como una encefalopatía focal o difusa con signos de irritación meníngea o hallazgos propios de una lesión ocupante de espacio cerebral. Los síntomas más comunes son anormalidades del estado mental, letargo, cefalea, hemiparesias y meningismo. La fiebre está presente en cerca de la mitad de los casos, y en un menor grado, náuseas, vómitos, anorexia, ataxia, y afasia. El curso de la enfermedad es subagudo o crónico, de 7 a 120 días. Algunos pacientes tienen, simultáneamente, lesiones cutáneas ulceradas.^(4,8)

El examen macroscópico del cerebro muestra tumefacción y edema, con evidencias de incremento de la presión intracraneal, con zonas con exudado inflamatorio sobre corteza y meninges. Existen zonas de reblandecimiento de aspecto destruido, necrótico y hemorrágico extendiéndose dentro de la sustancia gris y blanca y son más comunes en el cerebelo, tronco cerebral, y ganglios de la base. Las lesiones corticales están llenas con restos de un material pardo oscuro y friable y se extiende por varios centímetros desde la corteza a la sustancia blanca; algunas de estas lesiones son indistinguibles de infartos hemorrágicos.⁽⁴⁾

Los hallazgos microscópicos (Fig. 2) consisten en destrucción y necrosis con hemorragia e infiltrado celular mononuclear y polimorfonuclear en cantidades variables, pero las amibas son lo más resaltante de la lesión. En los tejidos viables el hallazgo característico es una inflamación granulomatosa, con presencia variable de formas parasitarias e infiltrado celular variable y diverso. Sin embargo, los granulomas pueden estar ausentes. Los parásitos suelen estar poco resaltados en el tejido necrótico; no así en el tejido cerebral viable, donde son más nítidos y numerosos. Trofozoitos y quistes, son reconocidos fácilmente en casi todos los casos. Algunos de los vasos sanguíneos muestran inflamación y necrosis de las paredes con trombosis⁽⁴⁾.

Los estudios imagenológicos demuestran lesiones ocupantes de espacio, únicas o múltiples, hipodensas que no suelen ser reforzadas por el uso de contraste, obligando a establecer diagnóstico diferencial con abscesos o tumores cerebrales, así como hematoma intracerebral. El estudio del líquido cefalorraquídeo no demuestra anormalidades específicas, caracterizándose por pleocitosis linfocítica con elevación discreta de las proteínas y glucosa normal. No se detecta la presencia de amebas en el líquido cefalorraquídeo en la gran mayoría de los casos.⁽¹⁶⁾

Por otra parte, la realización de biopsias de tejido cerebral o piel permitirían demostrar la presencia de trofozoitos o quistes de amibas en los tejidos. Aunque la diferenciación de las especies de amiba (*Acanthamoeba* vs. *Balamuthia*) es difícil con el uso de microscopía del luz es posible hacer la distinción

entre uno y otro género, ya que los trofozoitos de *Balamuthia* pueden tener más de dos nucléolos en el núcleo, mientras que los de *Acanthamoeba* sólo tienen uno. Las diferencias en las formas quísticas son aun más discretas y por lo tanto más difícil de establecer el diagnóstico específico de género. Sin embargo, y debido a claras diferencias antigénicas entre ambas amibas, ellas pueden ser diferenciadas mediante análisis de inmunofluorescencia, utilizando para ello anticuerpos específicos. Por lo tanto esta última técnica o el uso de microscopía electrónica suelen ser necesarios para el diagnóstico definitivo diferencial en tejidos. Finalmente, aunque *Balamuthia* no se ha logrado cultivar, las amibas del género *Acanthamoeba* son fácilmente cultivables en platos de agar enriquecidos con bacterias.⁽⁸⁾

El tratamiento suele ser extremadamente frustrante; se han asociado diferentes combinaciones de medicamentos con resultados contradictorios; pocos casos reportados han sobrevivido a la infección, y el tratamiento se ha basado en esquemas mixtos de ketoconazol, rifampicina y cotrimoxazol; otros reportes han asociado sulfonamidas con fluconazol y macrólidos, y en otros casos se ha discutido el uso de anfotericina B y clorohexidina. No obstante, aún en la actualidad, la Encefalitis amebiana granulomatosa no posee un tratamiento médico efectivo basado en la evidencia.^(4,7,8)

CONCLUSIONES

El espectro de patologías causadas por amebas de vida libre condiciona un problema de salud ante las dificultades técnicas que representan su diagnóstico y manejo adecuado, especialmente considerando la alta fatalidad que la enfermedad conlleva.

La gran prevalencia de estos microorganismos anfibios a nivel mundial, así como su versatilidad y capacidad de distribución universal, los convierte en importantes patógenos a tomar en consideración a la hora de tratar pacientes inmunocomprometidos que puedan presentar criterios epidemiológicos para esta patología, de presentar cuadros clínicos similares a los causados por lesiones ocupantes de espacio cerebrales.

En el caso reportado en el presente artículo, el diagnóstico histopatológico de Encefalitis Amebiana Granulomatosa fue atribuido a *Acanthamoeba* sp. no obstante, tomando en consideración el hecho de que se trata de un huésped inmunocompetente, y dado lo anteriormente expuesto, es altamente probable que el agente causal preciso sea *Balamuthia*, y que las dificultades técnicas al microscopio de luz para la diferenciación entre ambos géneros hayan podido llevar a dicha conclusión diagnóstica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyes V. Amibiasis. En: A. Atías, ed. Parasitología Médica. Santiago de Chile: Editorial Mediterráneo; 1998. p. 119-28.
2. Oddó D, Ciani S, Vial P. Encefalitis amebiana granulomatosa por *Balamuthia mandrillaris*. Primer caso diagnosticado en Chile. Rev Chil Infect. 2006;23(3): 232-236.

3. Castillo M, Gallegos J, Mendizábal R, Félix I, Rivas A. Absceso Cerebral multicentrico causado por *Entamoeba histolytica*. Arch Neurocién. 2004; 9(1):59-62.
4. Oddó D. Infecciones por amebas de vida libre. Comentarios históricos, taxonomía y nomenclatura, protozoología y cuadros anátomo-clínicos. Rev Chil Infect. 2006;23(3):200-214
5. Astorga B. Amebas de vida libre: diagnóstico de *Acanthamoeba* sp. en pacientes con queratitis. Chile. SOCHILTM. 2004;1-3
6. Petit F, Vilchez V, Torres G, Molina O, Dorfman S, Mora E, et al. Meningoencefalitis amebiana primaria: Comunicacion de dos nuevos casos Venezolanos. Arq Neuropsiquiatr. 2006; 64(4):1043-46.
7. Peralta M, Ayala J. Amibas de vida libre en seres humanos. Salud Uninorte. 2009;25(2):280-292.
8. Torres C, Gotuzzo E. Enfermedades causadas por amebas de vida libre. Vitae: Academia Biomédica Digital [Revista en Línea]. 2002[acceso 04 de abril de 2016]; 11 [aprox 6 p.]. Disponible en: <http://caibco.ucv.ve/caibco/vitae/VitaeOnce/Articulos/Infectologia/Amebas/ArchivosHTML/Introducc.htm>
9. Martínez A, Visvesvara G. Free-living, amphyzoic and opportunistic amoebas. Brain Pathol. 1997;7:583-98.
10. Fowler N, Carter RT. Acute pyogenic meningitis probably due to *Acanthamoeba* sp: a preliminary report. Br Med J. 1965;2:740-742.
11. Martinez J. Infection of the central nervous system due to acanthamoeba. Rev Inf Dis. 1991;13:399-402.
12. Martinez J. Free-living amebas: natural history, prevention, pathology, and treatment of disease. Boca Raton: CRC Press. 1985:156.
13. Tavares W, Carneiro L. Infección por amebas de vida libre. En: Diagnóstico y tratamiento en Infectología y Parasitología. México D.F.: Manual Moderno; 2009. p. 574-51.
14. Kidelen AF, Laube U. *Balamuthia mandrillaris*, an opportunistic agent of granulomatous amebic encephalitis, infects the brain via the olfactory nerve pathway. Parasitol Res. 2004;94: 49-52.
15. Gelman B B, Rauf S J, Nader R, Popov V, Borkowski J, Chaljub G, Nauta H W, Visvesvara GS. Amoebic encephalitis due to *Sappinia diploidea*. JAMA 2001; 16;285:2450-1.
16. Martinez JA. Infection of the Central Nervous System Due to *Acanthamoeba*. Rev Infect Dis 1991; 13(Suppl 5): S399-402.



Fig.1 TC de cráneo simple de paciente masculino de 44 años con evidencia de imagen heterogénea parieto-occipital izquierda de predominio hiperdenso, e hipodensidad periférica digitiforme altamente sugestiva de edema cerebral. Encefalitis Amebiana Granulomatosa.

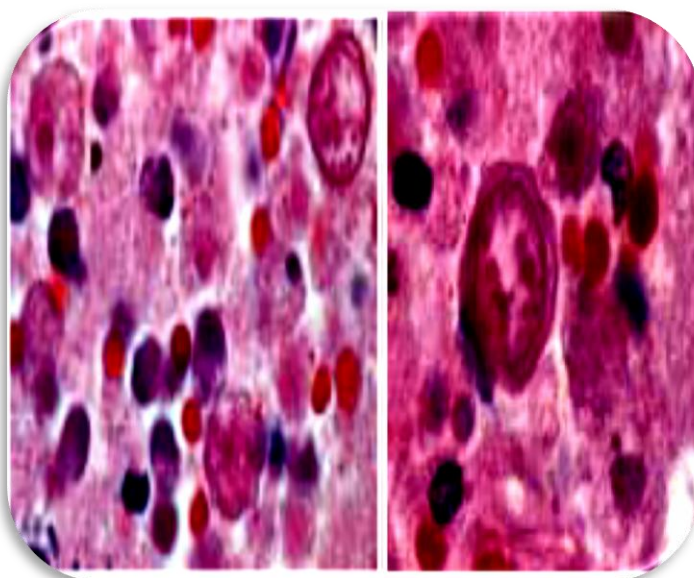


Fig.2 Aspecto microscópico del encéfalo. Se observa una encefalitis amebiana granulomatosa con la presencia de elementos del tipo trofozoitos y algunos peculiares quistes de pared externa rugosa con los características descritas para las amebas de vida libre del género *Acanthamoeba/Balamuthia* (hematoxilina-eosina).